

ОСОБЕНОСТИ В МЕТАБОЛИЗМА НА АНДРОГЕНИТЕ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПРОСТАТАТА

Богдан Русев, Бистра Галунска

*Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика,
Медицински университет - Варна*

CHARACTERISTICS OF ANDROGEN METABOLISM IN PROSTATE DISEASES

Bogdan Roussev, Bistra Galunska

*Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics,
Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Увод: Заболяванията на простатата, бенигни или малигнени, са едни от най-често срещаните сред мъжката популация. Андрогените, основно тестостерон и дихидротестостерон (DHT), играят главна роля за нормалния растеж и пролиферация на простатната жлеза. Счита се, че нарушеният баланс между андроген-индуцираната клетъчна пролиферация и апоптоза е един от ключовите фактори за повишена клетъчна пролиферация, растеж и развитие на неопластични заболявания на простатната жлеза.

Цел на нашето изследване е да се проучи литературата, касаеща особеностите в молекулните механизми на андрогенния метаболизъм при заболявания на простатата.

Материал и методи: Проучена е литературата от последните 10 години чрез използване на онлайн бази данни Scopus, PubMed, Google scholar, Science direct. Използвани са следните ключови думи и фрази: prostate cancer, benign prostate hyperplasia, androgens, testosterone, DHEAs, androstenedione, SHBG, androgen metabolism.

Резултати: Едни от най-често срещаните промени в метаболизма на андрогените при заболявания на простатата са повишеният интракринен биосинтез на андрогени в простатната жлеза, намаленото им локално инактивиране и полиморфизмите, свързани с андрогенния рецептор.

Заключение: Разкриването на молекулните механизми, контролиращи метаболизма и регулацията на андрогените в простатни клетки и техните промени при заболявания на простатната жлеза, би допринесло за изясняване ролята

ABSTRACT

Introduction: Benign and malignant prostate diseases are among the most common in elderly men. Androgens, mainly testosterone and dihydrotestosterone (DHT), play an important role to maintain normal prostate growth and proliferation. It is considered that an imbalance between androgen-induced cell proliferation and apoptosis is one of the major factors for increased cell proliferation, growth and development of neoplastic prostate gland diseases.

The **aim** of our study is to perform a literature search regarding the specifics of androgen metabolism in normal and cancerous prostate gland.

Material and Methods: Scientific literature from the last 10 years has been studied using the online databases of Scopus, PubMed, Google Scholar, and Science direct. The following key words and phrases were used: prostate cancer, benign prostate hyperplasia, androgens, testosterone, DHEAs, androstenedione, SHBG, androgen metabolism.

Results: Some of the most common changes in androgen metabolism regarding prostate diseases are the increased intracrine prostate androgen biosynthesis, the reduced local inactivation and polymorphisms of the androgen receptor.

Conclusion: Clarification of the molecular mechanisms controlling the androgen metabolism in prostate cells and their changes in prostate gland diseases would contribute to elucidate the role of these steroid hormones for the onset and progression of benign and malignant prostate diseases.

Keywords: androgens, testosterone, prostate cancer, androgen receptor, polymorphisms, DHEAs

на тези стероидни хормони за отключването и прогресията на бенигнни и малигнни заболявания на простатата.

Ключови думи: андрогени, тестостерон, рак на простатата, андрогенен рецептор, полиморфизъм

УВОД

Заболяванията на простатата, бенигнни или малигнни, са едни от най-често срещаните сред мъжката популация. Оценено е, че всеки трети от мъжете над 50-годишна възраст страда от доброкачествено заболяване на простатата, а сред злокачествените заболявания простатният карцином е едно от най-често срещаните в напреднала възраст.

Важен фактор, играещ съществена роля върху риска и прогресията на простатния карцином, е андрогенният статус. Разбирането на андрогенния метаболизъм е от съществено значение при търсенето на нови терапевтични таргети при простатен карцином. С прогресиране на заболяването настъпват промени в метаболизма на андрогените поради променена експресия на стероидогенни ензими, мутации в отделните компоненти от метаболизма и транспорта на андрогените. Тези промени могат да бъдат причина както за прогресия и повишена агресивност на туморния процес, така и за резистентност към хормоналната терапия.

Счита се, че балансът между андроген-индуцираната клетъчна пролиферация и апоптоза е ключов фактор за поддържане на нормален растеж на простатната жлеза. Промяна в този баланс (повишен биосинтез, намалена инактивация на андрогени) може да бъде причина за повишена клетъчна пролиферация, растеж и развитие на неопластични заболявания на простатната жлеза. Молекулните механизми, свързващи метаболизма на андрогените в простатна жлеза с риска и прогресията на простатния карцином, са все още не напълно изяснени. Това обоснова целта на настоящото изследване – да се проучи литературата, касаеща особеностите и спецификата в молекулните механизми на андрогенния метаболизъм при заболявания на простатата.

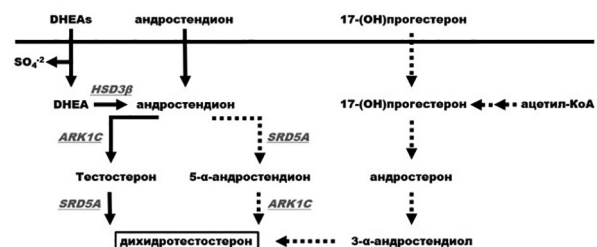
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучена е литературата от последните 10 години, като са използвани онлайн бази данни Scopus, PubMed, Google scholar, Science direct. Използвани са следните ключови думи и фра-

зи: prostate cancer, benign prostate hyperplasia, androgens, testosterone, DHEAs, androstenedione, SHBG, androgen metabolism.

Метаболизъм на андрогени в простатната жлеза

Андрогените, и в частност интракринното превръщане на тестостерон в дихидротестостерон (DHT), са ключов фактор за нормалното развитие и функция на простатната жлеза. Доказано е, че простатната жлеза експресира 6 изоформи на ензима 17 β -HSD, 3 изоформи на 5 α -редуктаза и 2 изоформи на ензима 3 β -HSD (20). Това предопределя интракринния биосинтез на тестостерон и DHT от циркулиращите в достатъчно високи концентрации адrenalни андрогени андростендион и DHEA. Основни метаболитни пътища за биосинтеза на тестостерон и DHT в простатна жлеза са 5 α -андростендионовият и „класическият“ път (Фиг. 1).



Фиг. 1. Биосинтез на андрогени в нормална и ракова простатна клетка (по Penning et al, 2014)

DHEAs – дехидроепиандростерон сулфат; DHEA – дехидроепиандростерон; 17-(OH) прогестерон – 17-хидроксипрогестерон; HSD3 β – 3- β -хидроксистероид дехидрогеназа; SRD5A – 5- α -редуктаза; ARK1C – 17- β -хидроксистероид дехидрогеназа; \rightarrow – метаболизъм в нормална простатна клетка $\cdots\rightarrow$ – биосинтез на андрогени при простатен карцином

Промени в метаболизма на андрогените при заболявания на простатата

Различни проучвания установяват, че при простатен карцином настъпват съществени промени в метаболизма на андрогените в простатната жлеза. Те са свързани с повишено интракринно превръщане на андростендион и дехидроепиандростерон сулфат (DHEA) в по-активните тестостерон и DHT поради увеличена генна експресия на ензима 5 α -редуктаза тип 1, увели-

чена генна експресия на андрогенния рецептор, намалено локално инактивиране на андрогените, трансформация на 17β -хидроксистероид дехидрогеназа (17β -HSD) от оксидативна в редуктивна изоформа, водеща до допълнително получаване на тестостерон (6, 7). Всичко това води до повишаване в нивата на андрогените в простатната жлеза и активиране на процеси на растеж и пролиферация.

Основните молекулни механизми, водещи до акумулиране на активни андрогени в простатни карциномни клетки, включват:

1. Повишено интракринно образуване на тестостерон и DHT чрез:

- Активиране на *de novo* биосинтез на андрогени

При проучване, проведено от Locke et al (2008) в *in vitro* и *in vivo* модели на кастрат-резистентен простатен карцином, са установени повишени нива на прогестерон, тестостерон и DHT в туморна тъкан и в карциномни простатни клетки. С помощта на C^{14} -белязан ацетил-КоА е установено, че туморните клетки синтезират DHT по класическия и по *de novo* ("back door") пътя и експресират всички необходими ензими (14).

- Активиране на 5 α -андростендионовия биосинтезен път

Много проучвания доказват, че локалният интракринен биосинтез на активни андрогени от циркулиращите им адренални прекурсори играе съществена роля при различни типове простатен карцином (4,15,21,23,24). Доказано е, че в простатна туморна тъкан основна роля за биосинтеза на андрогени има 5 α -андростендионовият биосинтезен път, при който DHT се получава от DHEA и андростендион, а не от тестостерон. Простатните ракови клетки експресират изоформа на ензима 5 α -редуктаза, характеризираща се с по-висок афинитет към андростендион, отколкото към тестостерон, докато алдо-кеторедуктазата, превръщаща андростендион в тестостерон е с намалена активност (5, 24). В допълнение, експерименти с простатни туморни клетъчни линии показват повишено регенериране на DHT от 3 α -диол с участието на 3 α -хидроксистероид дехидрогеназа (16, 22). Резултат от това повишено образуване на активни андрогени са и активно протичащите пролиферативни процеси в простатните ракови клетки.

- Променена експресия на стероидогенни ензими

Изследване на Stanbrough et al (2006) върху клетки от андроген-независим простатен карцином установява увеличена експресия на андро-

генния рецептор и на ензимите от 5 α -дионовия път, активно протичащ в ракови простатни клетки и отговорен за интракринното образуване на DHT (4, 27).

2. Намалено локално инактивиране на андрогени

Инактивирането на активните андрогени в простатната жлеза е друг важен фактор за поддържане на физиологични нива на тези хормони и за регулиране на техните растежни ефекти. Установено е, че в простатни клетки тестостеронът се инактивира чрез хидроксилране от цитохром P450 3A4 (CYP3A4), чиято експресия е силно намалена при простатен карцином (8). Друг механизъм за инактивиране на активните андрогени в простатна жлеза е чрез глюкуронирание с UDP-глюкуронил трансферази. Различни генетични варианти на тези ензими също имат отношение към риска и прогресията на простатния карцином. Още през 1997 г. върху клетъчни култури от ракови простатни клетки е установена потисната генна експресия на различни изоформи глюкуронилтрансферази в присъствие на дихидротестостерон и епидермален растежен фактор. Авторите предполагат, че засиленият ендогенен синтез на тестостерон и DHT при рак на простатата води до намалена експресия на ензимите, участващи в катаболизма и инактивирането на андрогените (11). Други проучвания показват намалена „down“-регулация на глюкуронилтрансфераза при простатен карцином, което също допринася за повишеното акумулиране на активни андрогени в туморната тъкан (2,10).

3. Полиморфизми в андрогенния рецептор

Различни проучвания установяват, че причината за отключване и развитие на простатен карцином могат да бъдат и полиморфизми в гена за андрогенния рецептор (AR). Генът за AR е с дължина над 90 kb и е съставен от 8 екзона, които кодират 4 функционални домена (29). Асоциираните с този ген полиморфизми са CAG и GGN повтарящи се последователности. Тези полиморфизми могат да присъстват с висока честота в ДНК веригата (над 22 пъти за CAG, над 12 за GGN) или да са с ниска честота (под 22 пъти за CAG, под 12 за GGN) (29). Анализът на данните от различни проучвания на тези полиморфизми показва, че при индивиди с ниска честота на CAG и GGN съществува 1.31-1.38 пъти по-голям риск от рак на простатата в сравнение с тези, при които честотата е висока. Други автори също установяват обратнопропорционална зависимост между честотата на CAG и транскрипционната активност на рецептора (30).

Роля на тестостерона при простатна хиперплазия и канцерогенеза

Връзката между андрогени и простатен карцином не е напълно изяснена. Различни хипотези са предложени в литературата за изясняване на ролята на тестостерона за възникването и прогресията на простатния карцином.

Тестостерон-аблативна хипотеза

Предложена още през 1941 г. от Huggins и Hodges, тази хипотеза предполага, че увеличените нива на тестостерон са предпоставка за рак на простатата поради пролиферативния ефект на тестостерона в простатни клетки (12). Различни проучвания потвърждават тази хипотеза, като показват, че високи нива на тестостерон и ниски нива на глобулин-свързващ половите хормони (SHBG) са рисков фактор за простатен карцином (9).

Сатурационна хипотеза

В последните години се натрупват все повече данни за взаимовръзка между нисък серумен тестостерон и риск от простатен карцином. Съществуват проучвания, които установяват значимо по-ниски нива на тестостерон при пациенти с новодиагностициран рак на простатата спрямо тези при здрави индивиди (13, 28). Според сатурационната хипотеза андрогенният рецептор се насища при концентрации на тестостерон около 8 nmol/L и всяко повишение в нивата на тестостерона над 8 nmol/L не води до значими промени в простат-специфичния антиген (PSA), приет като маркер за пролиферация и деструкция на жлезата (17, 18, 19). В подкрепа на тази хипотеза е проучването на Song et al (2014) върху клетъчни култури от простатни ракови клетки, третирани с андрогени (тестостерон и DHT). Авторите установяват най-силен клетъчен растеж при третиране с 0.125 ng/ml тестостерон и 7 pg/ml DHT, концентрации, по-ниски от физиологичните за възрастни мъже. При повишаване на концентрацията на тестостерон до 0.25 ng/ml и DHT до 0.5 ng/ml в клетъчната среда се наблюдава инхибиране на клетъчния растеж. Авторите считат, че повишената концентрация на андрогени има стимулиращ ефект върху клетъчната пролиферация само при концентрации, по-ниски от физиологичните (26). Изследване *in vivo* в експериментален модел на простатен карцином при миш-

ки, имплантирани с човешки ракови клетки и третирани с различни дози тестостерон, установява по-ниска честота от рак на простатата при по-ниската доза. Авторите считат, че нива на тестостерон под физиологичните са оптимални за туморния растеж, докато тези в горната граница на физиологичния интервал го инхибират (26). Проучванията върху хора в този аспект са все още изключително оскъдни. Клинично проучване, проведено от Shin et al (2010), показва по-висок риск от простатен карцином при пациенти с нива на тестостерон под 13.3 nmol/L (25). Повишен риск от развитие на по-агресивен простатен карцином е установен при пациенти с хипогонадизъм (1), както и при индивиди със значимо по-нисък свободен и биологично активен тестостерон спрямо контроли с нормални нива на тестостерона (3). Предполага се, че ниските нива на тестостерона са независим рисков фактор за по-агресивен простатен карцином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Превенцията на простатния карцином е предизвикателство както за изследователите, занимаващи се с фундаменталната канцерогенеза, така и за клиницистите, занимаващи се с диагностиката и лечение на едно от най-разпространените неопластични заболявания сред мъжете. Разкриването на молекулните механизми, контролиращи метаболизма и регулацията на андрогените в простатни клетки и техните промени при заболявания на простатната жлеза, би допринесло за изясняване ролята на тези стероидни хормони за отключването и прогресията на бенигнни и малигнни заболявания на простатата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albuquerque G, Guglielmetti G, Barbosa J, Pontes J, Fazoli A, Cordeiro M, Coelho R, Carvalho P, Gallucci F, Padovani G, Park R, Cury J, Nonemacher H, Srougi M, Nahas W. Low serum testosterone is a predictor of high-grade disease in patients with prostate cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017;63(8):704-710.
2. Barbier O, Bélanger A. Inactivation of androgens by UDP-glucuronosyltransferases

- in the human prostate. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(2):259-70.
3. Bayar G, Şirin H, Aydın M, Özağar A, Tanrıverdi O, Kadihasanoğlu M, Kendirci M. Low free and bioavailable testosterone levels may predict pathologically-proven high-risk prostate cancer: a prospective, clinical trial. *Turk J Urol.* 2017;43(3):289-296.
4. Capper C, Rae J, Auchus R. The Metabolism, Analysis, and Targeting of Steroid Hormones in Breast and Prostate Cancer. *Horm Cancer.* 2016;7(3):149-64.
5. Chang K, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao Y, Auchus R, Sharifi N. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(33):13728-33.
6. Chang K, Ercole C, Sharif N. Androgen metabolism in prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical consequences. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1249–1254.
7. Elahe A. Steroid hormone synthetic pathways in prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2013;2(3):212–227.
8. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Murata T, Takayama K, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Homma Y, Inoue S. Expression of Cytochrome P450 3A4 and Its Clinical Significance in Human Prostate Cancer. *Urology* 2009;74(2):391-397.
9. Gann P, Hennekens C, Ma J, Longcope C, Stampfer M. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(16):1118-26.
10. Gauthier-Landry L, Bélanger A, Barbier O. Multiple roles for UDP-glucuronosyltransferase (UGT)2B15 and UGT2B17 enzymes in androgen metabolism and prostate cancer evolution. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:187-92.
11. Guillemette C, Lévesque E, Beaulieu M, Turgeon D, Hum D, Bélanger A. Differential regulation of two uridine diphospho-glucuronosyltransferases, UGT2b15 and UGT2b17, in human prostate LNCaP cells. *Endocrinology.* 1997;138(7):2998-3005.
12. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-40.
13. Klap J, Schmid M, Loughlin K. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *J Urol.* 2015;193(2):403-13.
14. Locke J, Guns E, Lubik A, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 2008;68:6407-6415.
15. Luu-The V, Bélanger A, Labrie F. Androgen biosynthetic pathways in the human prostate. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(2):207-21.
16. Mohler J, Titus M, Bai S, Kennerley B, Lih F, Tomer K, Wilson E. Activation of the androgen receptor by intratumoral bioconversion of androstanediol to dihydrotestosterone in prostate cancer. *Cancer Res.* 2011;71(4):1486-96.
17. Morgentaler A, Rhoden E. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology.* 2006;68(6):1263-7.
18. Morgentaler A. Goodbye androgen hypothesis, hello saturation model. *Eur Urol.* 2012;62(5):765-7.
19. Morgentaler A, Connors P. Testosterone therapy in men with prostate cancer: literature review, clinical experience, and recommendations. *Asian J Androl.* 2015;17(2):206–211.
20. Penning T. Androgen biosynthesis in castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(4): T67–T78.
21. Pretorius E, Arlt W, Storbeck K. A new dawn for androgens: novel lessons from 11-oxygenated C19 steroids *Mol. Cell Endocrinol.* 2017;441:76-85.
22. Rizner T, Lin H, Peehl D, Steckelbroeck S, Bauman D, Penning T. Human type 3 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (aldo-keto reductase 1C2) and androgen

- metabolism in prostate cells. *Endocrinology*. 2003;144(7):2922-32.
23. Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O'Reilly M. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):R125–R143.
 24. Sharifi N, Auchus R. Steroid biosynthesis and prostate cancer. *Steroids*. 2012;77(7):719-26.
 25. Shin B, Hwang E, Im C, Kim S, Jung S, Kang T. Is a decreased serum testosterone level a risk factor for prostate cancer? A cohort study of Korean men. *Korean J Urol*. 2010;51(12): 819–823.
 26. Song W, Khera M. Physiological normal levels of androgen inhibit proliferation of prostate cancer cells in vitro. *Asian J Andrology*. 2014;16:864–868.
 27. Stanbrough M, Bubley G, Ross K, Golub T, Rubin M, Penning T, Febbo P, Balk S. Increased Expression of Genes Converting Adrenal Androgens to Testosterone in Androgen-Independent Prostate Cancer. *Cancer Res* 2006;66:(5).
 28. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Luostarinen T, Lehtinen M, Dillner J, Stenman U, Hakama M. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer*. 2004;108(3):418-24
 29. Weng H, Li S, Huang J, He Z, Meng X, Cao Y et al. Androgen receptor gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:40554.
 30. Yoo S, Pettersson A, Jordahl K, Lis R, Lindstrom S, Meisner A, et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of tmprss2:erg positive prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(10):2027–2031.

Адрес за кореспонденция:
Богдан Русев Хаджиев
Катедра „Биохимия, молекулна медицина и
нутригеномика“
Факултет „Фармация“,
Медицински университет - Варна
ул. Цар Освободител 84
телефон: +359 876 675 088
e-mail: bogdanroussev@gmail.com